



(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des  
Hinweises auf die Patenterteilung:  
**07.08.2002 Patentblatt 2002/32**

(51) Int Cl.7: **C07D 493/04**

(21) Anmeldenummer: **98912388.0**

(86) Internationale Anmeldenummer:  
**PCT/EP98/01060**

(22) Anmeldetag: **25.02.1998**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:  
**WO 98/38192 (03.09.1998 Gazette 1998/35)**

(54) **SEITENKETTENMODIFIZIERTE EPOTHILONE**  
**EPOTHILONES WITH A MODIFIED SIDE CHAIN**  
**EPOTHILONES A CHAÎNE LATÉRALE MODIFIÉE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(74) Vertreter: **Boeters, Hans Dietrich, Dr. et al**  
**Patentanwälte Boeters & Bauer,**  
**Bereiteranger 15**  
**81541 München (DE)**

(30) Priorität: **25.02.1997 DE 19707505**

(56) Entgegenhaltungen:  
**WO-A-93/10121**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**02.02.2000 Patentblatt 2000/05**

(60) Teilanmeldung:  
**02001063.3 / 1 201 666**

- **K.C. NICOLAOU ET AL.: "Designed epothilones: combinatorial synthesis, tubulin assembly properties, and cytotoxic action against taxol-resistant tumor cells" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 36, Nr. 19, 1997, WEINHEIM DE, Seiten 2097-2103, XP002070869**

(73) Patentinhaber: **Gesellschaft für  
Biotechnologische Forschung mbH (GBF)**  
**38124 Braunschweig (DE)**

(72) Erfinder:

- **HÖFLE, Gerhard**  
**D-38124 Braunschweig (DE)**
- **SEFKOW, Michael**  
**D-14469 Potsdam (DE)**

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

BEST AVAILABLE COPY

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

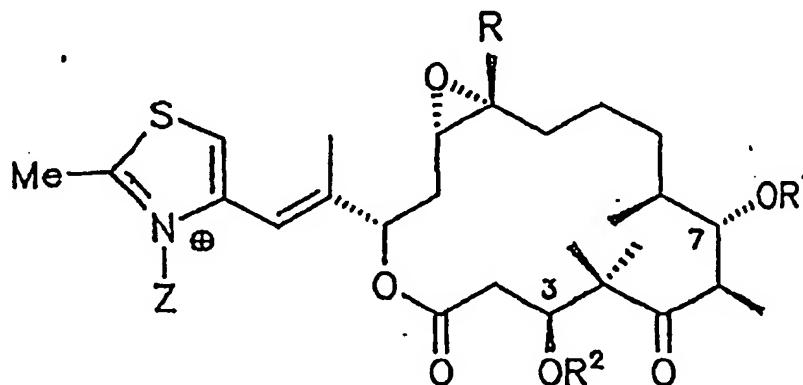
[0001] Epothilone A und B sind bekannt; vgl. beispielsweise DE 4 138 042, WO 93 10 121 und WO 97 19 086.

[0002] Der genannte Stand der Technik schlägt sie für therapeutische Mittel vor. In PNAS USA, 95 (1998) 1369 - 1374 werden Epothilone als nützliche therapeutische Mittel bezeichnet. Infolge ihrer therapeutischen Effekte werden nach Angew. Chem. Int. Ed., 36 (1997) 2097 - 2103 sogar eine umfangreiche Bibliothek derartiger Verbindungen (extensive library of compounds) vorgesehen.

[0003] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt.

[0004] Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt.

[0005] Ferner betrifft die Erfindung Epothilon N-Oxid (Epothilon A-N-oxid der Formel:



$R^1, R^2 = H, Z = O^-, R = H$

[0006] Ferner betrifft die Erfindung Epothilon N-Oxid (Epothilon B-N-oxid), das dadurch erhältlich ist, dass man 3,7-ungeschütztes Epothilon B in ein sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt.

[0007] **Epothilon A-N-oxid (1):** Zu 100 mg Epothilon A in 1 ml Dichlormethan werden 100 mg 70%ige *m*-Chlorperbenzoesäure in 0.5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Natriumsulfatlösung zur Zerstörung von überschüssiger Persäure und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird i. Vak abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an einer Nucleosil RP-18 Säule (250 x 20 mm, Laufmittel Methanol/Wasser 60 :40) aufgetrennt. Ausbeute 60 mg farbloses Öl.

$R_f$  0.60 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol):1);

ESI-MS (neg. Ionen)  $m/z$  510;

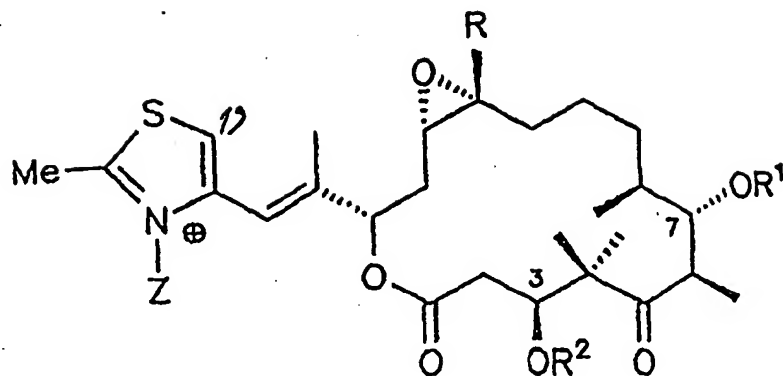
UV (Methanol);  $\lambda_{max}$  240nm;

$^{13}C$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>): C-1 70.5, C-2 39.9, C-3 70.8, C-4 55.1, C-5 221.4, C-6 40.9, C-7 72.9, C-8 37.6, C-9 31.8, C-10 22.8, C-11 28.0, C-12 58.0, C-13 55.8, C-14 32.2, C-15 75.5, C-16 144.5, C-17 111.4, C-18 143.4, C-19 110.3, C-20 145.6, C-21 13.5, C-22 15.4, C-23 23.3, C-24 12.0, C-25 16.5, C-27 18.2 ppm;

BEST AVAILABLE COPY

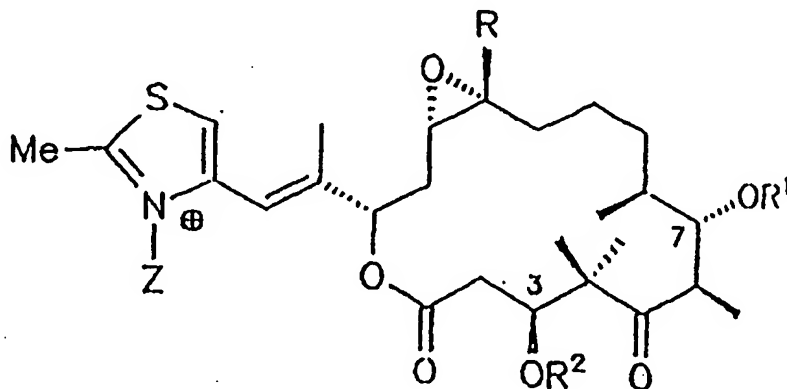
## Synthesebeispiel 1

[0008]


 $R^1, R^2 = H, Z = O^-, R = H$ 

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt.
3. Epothilon-N-oxid (Epothilon A-N-oxid) der Formel:


 $R^1, R^2 = H, Z = O^-, R = H$ 

4. Epothilon-N-oxid (Epothilon B-N-oxid), dadurch erhältlich, daß man 3,7-ungeschütztes Epothilon B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt.

## Claims

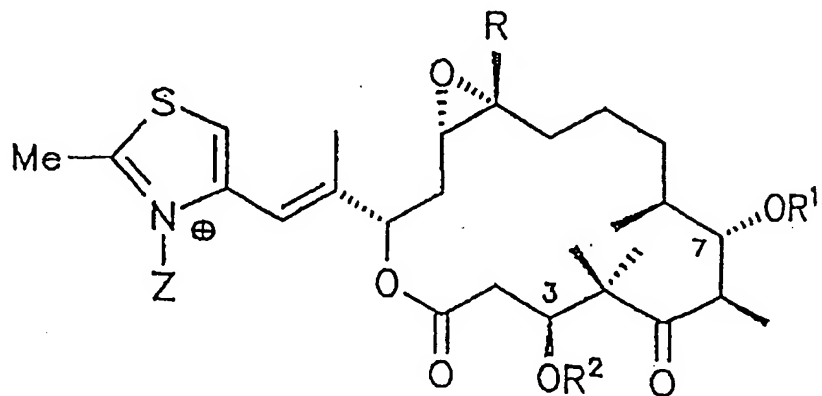
1. Process for the preparation of epothilone N-oxides in which 3,7-unprotected epothilones A or B are converted into

BEST AVAILABLE COPY

an N-oxide in a manner known per se.

2. Process according to claim 1, **characterized in that** N-oxidation is performed with peracid or a dioxirane.

3. Epothilone-N-oxide (epothilone A-N-oxide) of the following formula:

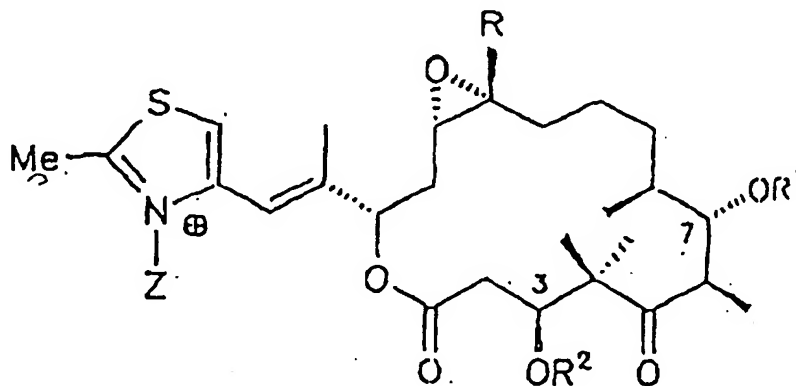


$R^1, R^2 = H, Z = O^-, R = H$

4. Epothilone N-oxide (epothilone B-N-oxide), obtainable by transforming 3,7-unprotected epothilone B into an N-oxide in a manner known per se.

#### Revendications

1. Procédé de préparation d'épothilones N-oxydées, dans lequel on convertit les épóthilones A et B, non protégées en position 3 et 7, de manière connue en N-oxyde.
2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé par le fait que** l'oxydation de l'atome d'azote se fait avec un peracide ou un dioxirane.
3. Epóthilone N-oxydée (Epothilone A N-oxydée) de formule :



dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  représentent un atome d'hydrogène, Z représente un  $O^-$ , et R un atome d'hydrogène.

4. Epothilone N-oxylée (Epothilone B N-oxylée) que l'on peut obtenir en convertissant l'épothilone B non protégée en position 3 et 7 d'une manière connue en soi en N-oxylée.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

BEST AVAILABLE COPY